



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Mariana Borges Santos Dias

Estimulação Cerebral Profunda do Núcleo Subtalâmico no tratamento da Doença de  
Parkinson

Maio, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mariana Borges Santos Dias  
Estimulação Cerebral Profunda do Núcleo Subtalâmico no tratamento da  
Doença de Parkinson

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Neurocirurgia**

**Trabalho efectuado sob a Orientação de:**

**Prof. Dr Rui Vaz**

**Para a Revista:**

**Arquivos Portugueses de Cirurgia**

**Maio, 2010**

**FMUP**



Eu, Mariana Borges Santos Dias, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801128, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/04/2010

Assinatura: \_\_\_\_\_

Mariana Borges Santos Dias

**Nome:** Mariana Borges Santos Dias

**Endereço electrónico:** m04128@med.up.pt

**Título da Monografia:**

Estimulação Cerebral Profunda do Núcleo Subtalâmico  
no tratamento da Doença de Parkinson

**Nome completo do Orientador:** Rui Manuel Cardoso Vaz

**Ano de conclusão:** 2010

**Designação da área do projecto de opção:** Neurocirurgia

É autorizada a reprodução integral desta Monografia, apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/04/2010

Assinatura: \_\_\_\_\_

Mariana Borges Santos Dias

Estimulação Cerebral Profunda do Núcleo Subtalâmico no  
tratamento da Doença de Parkinson

Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus in the  
treatment of Parkinson's Disease

**Palavras-chave:** Estimulação Cerebral Profunda, Doença de Parkinson, Núcleo Subtalâmico, resultados do tratamento.

**Key words:** Deep Brain Stimulation, Parkinson's disease, Subthalamic nucleus, treatment outcome.

**Autores:** Dias Mariana\*, Vaz Rui\*\*.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Hospital de São João. Porto

\* Aluna 6º ano de Mestrado Integrado em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

\*\* Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Neurocirurgia do Hospital de S. João;  
Professor Associado Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

- Correspondência para: Mariana Dias, Rua São João Bosco 347 8ºD, 4100 Porto, Portugal.  
E-mail: m04128@med.up.pt.

Estimulação Cerebral Profunda do Núcleo Subtalâmico  
no tratamento da Doença de Parkinson

**Agradecimentos:**

Gostaria de agradecer ao Serviço de Neurocirurgia do Hospital de São João, em particular ao Sr Prof Dr Rui Vaz pela sua dedicação e disponibilidade durante a realização da minha tese.

## **Sumário**

**Introdução:** A doença de Parkinson (DP) é uma doença do movimento neurodegenerativa. Quando se instala um quadro clínico onde a Estimulação Cerebral Profunda (ECP) se torna mais vantajosa que o tratamento puramente médico, esta é proposta como próxima etapa no tratamento. Esta revisão pretende responder a algumas questões pertinentes sobre a ECP do núcleo subtalâmico.

**Métodos:** Com o intuito de investigar a ECP no tratamento da DP foram usadas referências bibliográficas maioritariamente entre 2007 e 2009.

**Resultados:** A leitura de mais de 30 artigos possibilitou verificar associações positivas entre a ECP e a melhoria sintomática no tremor e bradicinésia. Ficou demonstrado um progresso sustentado ao longo de 5 anos em diversos sintomas, verificando-se que manifestações axiais têm maior tendência à deterioração.

**Conclusão:** Há consenso geral sobre a importância da ECP como a etapa seguinte, quando o tratamento médico falha. Encontra-se comprovado que a cirurgia provoca melhoras a nível dos sintomas cardinais da doença, e que em sintomas que não têm boa resposta à Levodopa não exerce grandes efeitos. Existem parâmetros que necessitam de posterior investigação, como os sintomas psiquiátricos e cognitivos. Relatos mais consistentes de efeitos adversos devem ser feitos.

## **Abstract**

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease of movement. When a clinical condition, where Deep Brain Stimulation (DBS) is more advantageous than purely medical treatment appears, this surgery is proposed as the next step in treatment. This review aims to answer to some pertinent questions about the ECP of the subthalamic nucleus (NST).

**Methods:** In order to investigate the DBS in the treatment of PD bibliographic references mainly between 2007 and 2009 were used.

**Results:** Reading more than 30 papers enabled us to verify positive associations between ECP and symptomatic improvement like tremor and bradykinesia. It was demonstrated sustained progress over 5 years in various symptoms, and verified that axial manifestations are more prone to decay.

**Conclusion:** There is general consensus on the importance of the ECP as the next step of treatment, when medical treatment fails. It was shown that surgery causes improvement in the cardinal symptoms of the disease, and symptoms that have no good response to Levodopa doesn't exert major effects. There are parameters that need further investigation, such as psychiatric and cognitive symptoms. Much more consistent reports of adverse effects should be made.

## Índice

Lista de Abreviaturas .....	6
Introdução.....	7
Métodos.....	10
Resultados .....	11
Bom Prognóstico.....	11
UPDRS III .....	12
Tremor .....	13
Bradicinésia .....	13
Efeitos a Longo Prazo .....	15
Cirurgia Unilateral, Bilateral ou Faseada? .....	17
Idade para a Cirurgia? .....	18
Sintomas Não Dopaminérgicos .....	19
Complicações.....	20
Alterações Neuropsiquiátricas .....	21
Fluência Verbal.....	23
Suicídio.....	23
Aumento de Peso .....	24
Conclusão .....	26
Bibliografia.....	29
Anexos.....	35

## **Lista de Abreviaturas**

**COMT** - Catecol O-metil transferase

**DP** – Doença de Parkinson

**ECP** – Estimulação Cerebral Profunda

**MAO** - Monoaminoxidase

**NST** – Núcleo subtalâmico

**PDQ39** – Parkinson’s Disease Questionary

**SF-36** - Short Form Survey Instrument

**TRS** – Tremor Rating Scale

**UPDRS** – Unified Parkinson’s Disease Rating Scale

## Introdução

A doença de Parkinson (DP) é uma doença do movimento neurodegenerativa, onde a principal fisiopatologia conhecida é a depleção de dopamina da parte compacta da substância negra. Deste evento, resulta uma complexa desregulação a nível dos circuitos dos núcleos da base, resultando numa estimulação/inibição anormal do córtex cerebral (1) (2) (3) (4). Os principais efeitos resultantes desta desregulação são considerados os sintomas cardinais da doença: o tremor, a rigidez, a bradicinesia e a instabilidade postural (1) (5) (6). Estes doentes possuem disfunção da mobilidade com redução da qualidade de vida, diminuição da independência e um aumento do risco de quedas (7). A doença pode também proporcionar sintomas psiquiátricos e distúrbios neurossensoriais (8).

A dopamina é um dos principais mediadores do circuito nigroestriatal. É importante para a estimulação organizada do córtex cerebral para que, o output deste seja o adequado para a actividade normal. Desde os anos sessenta que se tem assistido a uma grande evolução no tratamento da DP, com o desenvolvimento de agonistas dopaminérgicos, inibidores da MAO e inibidores da COMT. No entanto a Levodopa, ainda é o fármaco base para o tratamento da DP (9), que actua, mas não impede a progressão da doença, tendo sido eficazmente utilizado na redução de muitos dos seus sintomas (10). Geralmente os doentes têm boa resposta à Levodopa no início da doença, experienciando um período de “*L-Dopa honey moon fase*”. Porém, com a progressão da doença, a eficácia da medicação tem tendência a deteriorar-se (11).

A estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico consiste numa cirurgia estereotáxica, não se encontrando a sua explicação no âmbito desta revisão. O intuito

principal desta cirurgia é a reorganização do circuito nigro-estriatal dopaminérgico entre outros mecanismos ainda obscuros, de um modo ajustável e reversível (12) (13).

Actualmente, o tratamento de primeira linha da DP é médico. Porém, apesar de, em muitos casos, os doentes estarem clinicamente otimizados, surgem diversos efeitos laterais como fenómenos de *wearing-off*, *on-off phenomenon* e discinésias tardias, devido ao aumento progressivo da dose dos fármacos para que o doente se mantenha assintomático (14). Deste modo, quando se instala um quadro clínico onde a ECP se torna mais vantajosa que o tratamento puramente médico, esta é proposta como o próxima etapa no tratamento destes doentes.

Ao longo dos últimos anos, a estimulação cerebral profunda (ECP) proporcionou uma revolução na abordagem da DP e tem vindo a ser considerada, quando indicada (Anexo 1), o gold standard para o tratamento da doença moderada a grave com resposta à Levodopa (4) (15) (16). Sabe-se que a ECP, devido à estimulação de alguns circuitos ainda desconhecidos, diminui os sintomas cardinais da doença, as discinésias associadas à Levodopa e também é capaz de diminuir as dosagens pós-operatórias deste fármaco (7) (17) (18) (19) (12). No entanto, alguns parâmetros como a selecção de pacientes, a estimulação subtalâmica unilateral versus bilateral, outros efeitos benéficos e efeitos adversos da cirurgia, o efeito sobre a evolução subjacente da doença apesar da melhoria de sintomas bem como a duração dos benefícios desta, continuam mal esclarecidos (15) (16) (20) (21).

Existem diversas formas de abordagem na avaliação dos resultados da ECP. Para os sintomas motores, é usada isoladamente ou em associação, a escala de *UPDRS* (Anexo 2). Esta consiste em quatro categorias, sendo a primeira (*UPDRS I*) referente a actividade mental, comportamento e humor; a segunda (*UPDRS II*) a actividades da

vida diária; a terceira (*UPDRS III*) a actividade motora e a quarta (*UPDRS IV*) a complicações da terapêutica. Cada categoria possui diversas sub-categorias pontuadas entre 0 e 4 representando 0 o normal e 4 compromisso severo da actividade; desta forma pontuações elevadas nesta escala significam sintomas mais graves (7). A qualidade de vida dos doentes pode ser afectada em grande medida pelos sintomas motores causados pela doença, mas outros sintomas como a cognição, o processamento de informação e a realização de duas tarefas simultaneamente também podem deteriorar ainda mais o quadro patológico (10) (18) (22). Na actualidade a qualidade de vida pode ser avaliada a partir de vários sistemas, como a SF-36 ou o PDQ-39. Este último, consiste num inquérito fiável e sensível de 39 items sobre os problemas mais comuns vividos pelos doentes com DP. Nestes inquéritos as pontuações mais baixas indicam também um menor nível de atingimento da doença (18).

De referir que, a DP pode desenvolver disfunção olfactiva, mesmo antes até do desenvolvimento de sintomas motores (8). A função olfactiva pode ser discriminada em duas partes. A primeira, a identificação do odor, provém da percepção, discriminação, reconhecimento e denominação, que estão não só relacionados com comandos superiores, mas também com o funcionamento cognitivo. A segunda, detecção do odor, está relacionada com o bolbo olfactivo e o núcleo olfactivo anterior, que efectivamente sofrem lesões precocemente na DP, mas que não são influenciadas pela ECP. Deste modo é fácil entender que um estudo realizado não encontrou melhorias nos 6 e 12 meses após a cirurgia na detecção de odor, mas que a identificação de odor obteve resultados prometedores (8).

A presente revisão pretende dar uma visão global e responder a algumas das questões mais pertinentes sobre a ECP do núcleo subtalâmico (NST) na actualidade.

## **Métodos**

Com o intuito de investigar acerca dos resultados obtidos, tanto positivos como negativos, da estimulação cerebral profunda no tratamento da doença de Parkinson foi realizada uma pesquisa bibliográfica. A seguinte *query* foi introduzida na *Pubmed*: "Parkinson Disease"[MesH] AND "Deep brain stimulation"[MesH] AND "Subthalamic nucleus"[MesH] AND "Treatment Outcome"[MesH]. Os limites de língua portuguesa, inglesa e francesa foram impostos. Apenas os artigos publicados entre 01.01.2007 e 01.10.2009 foram incluídos. Foram encontrados 59 artigos, dos quais 24 foram excluídos por não estarem inseridos no âmbito desta revisão, pois abordavam factores de prognóstico, localização de eléctrodos, tipo de cirurgia ou meios complementares usados na cirurgia. Dos 34 artigos restantes, foram submetidos a leitura integral 33, pois um ainda não se encontrava disponível o texto completo.

Foram acrescentados alguns artigos e informações relevantes para a melhor explicação do tema abordado.

## Resultados

### Bom Prognóstico

Muitos estudos descrevem como critério de selecção para a ECP a resposta à Levodopa ou agonistas dopaminérgicos. Não havendo uma dose ou resposta padronizada, a resposta positiva é definida como o melhor estado *on medication* que o doente consegue obter (23). Este critério é na generalidade considerado um factor de prognóstico de bom *outcome* da cirurgia (15) (17) (14) (24) (1) (20) (8) (25) (4) (6).

É certo que sintomas axiais, como a instabilidade, a marcha e o *freezing*, que respondem mal ao tratamento médico com Levodopa, tendem a ter piores respostas à ECP. (23) Apesar disso, um estudo com 10 doentes (5 casos e 5 controles) mostrou que pacientes intolerantes a este fármaco têm uma resposta semelhante àqueles que não o são e mantêm essa resposta favorável até no mínimo 12 meses após a cirurgia (5) (12). Esta resposta positiva poderá dever-se a outros mecanismos pelos quais, a cirurgia actua no tratamento da doença além da estimulação do circuito nigro-estriatal.

Em alguns casos a intolerância à Levodopa poderá dever-se aos efeitos laterais das doses excessivamente altas do fármaco que o doente não tolera. Não sendo possível demonstrar a sua resposta, não se exclui a falta total desta mas sim, a possibilidade de uma resposta favorável apenas com doses que não são demonstráveis. Assim poderá ser repensado, se num doente com história e sintomas de DP idiopática deverá ser a intolerância à Levodopa um critério de exclusão ou deverá ponderar-se também a ECP quando nenhum fármaco parece funcionar (23)?

### **UPDRS III**

A melhoria do score de *UPDRS III* foi relatada em todos os artigos, assim como a diminuição dos sintomas motores cardinais da DP.

Como já foi dito anteriormente, a resposta à levodopa é um bom preditor de prognóstico, assim é natural que os doentes que têm os piores valores de *UPDRS III* no estado sem medicação e os melhores valores no estado com medicação, sejam os que têm maior vantagem e melhores resultados com a cirurgia. Ocorreu melhoria da coordenação motora (teste usado: *peg insertion*) com a estimulação *on*, o que pressupõe alterações positivas a nível da execução bidimensional precisa e coordenação de movimentos manuais com a visão. Estes processos estão relacionados não só com a visão, mas também com a atenção e cognição, faladas seguidamente (26).

Os efeitos de estimulação bilateral do núcleo subtalâmico na marcha, no estado de medicação *on* é variável, sendo que uns doentes apresentam melhoria, outros maior disfunção e outros mantêm-se sem modificações significativas na marcha (7). Problemas de marcha estão associados a redução da qualidade de vida dos doentes, diminuição da independência e também a um aumento do risco de quedas e danos físicos.

Contudo, a qualidade de vida avaliada segundo a escala de *UPDRS II* e/ou PDQ39, mostrou grandes melhorias após a cirurgia tanto no estado de *off medication* como no estado de *on medication*, independentemente de haver ou não progresso na marcha (13).

## **Tremor**

Para além de estudos mais gerais, foram feitos estudos para especificamente provar a melhoria do tremor após a ECP. Um estudo realizado com uma amostra de dez doentes, encontrou benefício de 79,4% no score de tremor pela escala de *UPDRS*. Também, segundo o TRS (Tremor Rating Scale), houve diminuição do score total de tremor de 69,9%, bem como uma melhoria de 92,5% no tremor do braço mais afectado, de 66,4% no tremor associado ao movimento e reduções na ordem dos 81,3% no tremor postural. Estes resultados mantiveram-se consistentes até pelo menos um ano (19).

## **Bradicinésia**

Este sintoma cardinal da DP é estudado segundo a frequência, a amplitude dos movimentos e tarefas subjectivas que ajudam a testar a diadococinésia (3).

Em relação a sintomas axiais, foi demonstrado que a ECP do NST obtém melhores resultados que a Levodopa isolada. A cirurgia tem melhores resultados que a Levodopa em relação à diadococinésia, visto que esta função tem maior influência nos músculos do antebraço; em oposição a Levodopa obteve melhores resultados na amplitude dos movimentos dos dedos, que estão associados a músculos mais distais. Este facto vem comprovar uma dissociação da acção da Levodopa, que é mais eficaz em músculos mais distais, da acção da ECP que é mais benéfica em músculos mais proximais (27). Contudo, é de convicção geral que a Levodopa e a ECP actuam de forma sinérgica, produzindo um benefício mais elevado quando usadas em conjunto, se o doente assim o necessitar (3).

Estimulação Cerebral Profunda do Núcleo Subtalâmico  
no tratamento da Doença de Parkinson

Tabela I – Resultados de efeitos a longo prazo da ECP. Todos os dados foram considerados estatisticamente significativos nos estudos em causa

Artigo	Nr amostra e duração follow up	UPDRS II	UPDRS III (off med → off med/on Stim)	Redução de dose de Levodopa e seus equivalentes	Principais Melhorias	Agravamentos
Wider C. et al	21 doentes/5 anos	-----	47,2±14,4 → 33,2±12,9 25,5%	56,9%	Discinésias Tremor Rigidez	Instabilidade Postural Fala
Piboolnurak P. et al	17 doentes/ 5 anos	25,8±5,9 → 20,0±5,7 38%	47,7±11,2 → 31,2±9,2 35,1%	39,8%	Tremor Discinésias Bradícinésia Rigidez	Instabilidade Postural Fala
Romito L.M. et al	20 doentes/5 anos	-----	60,5±9,5 → 27,7±12,6 54,2%	61%	Tremor Repouso Discinésias (80%)	Instabilidade Postural Fala
Gervais-Bernard H. et al	23 doentes/ 5 anos	21,65±7,59 → 13,4±4,91 38%	43,11±14,04 → 19,52±7,17 55%	54,4%	Discinésias	Instabilidade Postural Fala

### **Efeitos a Longo Prazo**

Poucos estudos têm sido realizados para verificar a eficácia da ECP a longo prazo (17). Estes revelaram que as melhorias obtidas a nível do *UPDRS III* foram mantidas por um longo período de tempo (5 anos), tal como a melhoria nas flutuações motoras (12) (14) (24). A optimização destas também pode ser explicada pelas doses mais baixas de levodopa e/ou seus equivalentes que são utilizados após a cirurgia (17) (24) (12) (10)(Tabela I).

Em alguns doentes, no estado sem medicação/sem estimulação pré-operatório e 5 anos pós-operatório no mesmo estado, não foram verificadas diferenças significativas no *UPDRS III* (17) (14), o que poderá significar uma pequena ou nenhuma progressão subadjacente da DP independentemente da estimulação. Isto, como já foi dito, indica o diferente ritmo de progressão da doença entre os diferentes doentes sem qualquer relação com a cirurgia propriamente dita, mas sim com a actividade intrínseca da DP.

Ao longo dos 5 anos foi relatado um aumento dos parâmetros de estimulação num dos estudos, (14) não sendo porém descrito em todos (12) (24).

A melhoria das discinésias e dos sintomas motores observados poderá estar relacionada com alterações plásticas nos terminais cortico-estriados, mas também a uma *down-regulation* dos receptores de dopamina devido à diminuição da dose de Levodopa anteriormente falada. Por outro lado, esta *down-regulation* poderá ser também a causa da inexorável diminuição da resposta à Levodopa verificada ao fim dos 5 anos de estudo (14) (12). Em alguns estudos (12) (17) (14), a bradicinésia e o tremor obtiveram grandes melhorias precocemente (ao 1 ou 2 anos de estudo), porém aos 5 anos esta melhoria teve tendência a deteriorar-se, sendo que os valores nunca atingiram níveis iguais ou piores aos encontrados previamente à cirurgia. Noutro caso particular (14) o *freezing* da marcha obteve melhorias que se mantiveram estáveis ( $2,4 \pm 0,6$  (início) ----  $1,0 \pm 0,8$  (após

Estimulação Cerebral Profunda do Núcleo Subtalâmico  
no tratamento da Doença de Parkinson

5 anos)) apesar de genericamente este sintoma estar associado a uma resposta muito precária à estimulação cerebral profunda (23).

Em contrapartida, alguns sintomas axiais sofreram uma regressão significativa transitória tendo depois uma degradação progressiva após, em média, 1 ano de tratamento (24) (12) (14) (17). Sintomas como a fala e a instabilidade postural foram os mais afectados negativamente e demonstraram uma evolução desfavorável no *follow-up* dos doentes após ECP (Tabela II) (7) (14) (17) (12). Uma das explicações poderá ser consequência de uma conhecida falta de resposta destes sintomas à Levodopa. Assim sendo, estes sintomas poderão não responder à ECP, porque não são devidos a degenerescência dopaminérgica ou serem característicos da progressão natural da doença (17) (14).

Tabela II - Follow-up com duração de 5 anos sobre a Instabilidade Postural e Fala. Os resultados obtidos nos estudos demonstraram-se estatisticamente significativos.

Artigo	Instabilidade Postural			Fala		
	Início	1 Ano	5 Anos	Início	1 Ano	5 Anos
<b>Romito L.M. et al</b>	1,8±1,2	1,1±0,7	1,5±1,3	2,3±0,6	1,9±0,9	2,2±1,0
<b>Piboolnurak P. et al</b>	0,7±0,9	----	1,3±1,2	1,1±1,2	----	1,7±0,7
<b>Gervais-Bernard H. et al</b>	1,26±1,14	0,30±0,56	1,04±0,82	1,30±0,56	1,17±0,78	1,65±0,71

Actualmente tem de haver maior preocupação com os cuidados relativamente a um novo formato de doente que se tem vindo a desenvolver. A longo prazo, eles possuem uma maior actividade no seu dia-a-dia, mas com manutenção do desequilíbrio característico da doença, *freezing* e alterações da fala.

### **Cirurgia Unilateral, Bilateral ou Faseada**

Uma das questões que se prende com a ECP será o benefício da cirurgia bilateral em relação à cirurgia unilateral ou faseada.

A DP idiopática, caracteristicamente uma doença assimétrica, onde um lado é geralmente mais afectado que o outro poderá ter benefício apenas com uma estimulação unilateral. Apesar de raramente a DP ser somente unilateral, estando na maioria das vezes associada a sintomas bilaterais e assimétricos, é importante ponderar se uma cirurgia unilateral ao núcleo subtalâmico trará melhorias bilateralmente no doente com DP. Isto porque alguns estudos demonstraram projecções bilaterais do córtex motor para o estriado, globo pálido interno e substância negra *pars* reticulada para o tálamo (15). Se por algum motivo, o *outcome* não for o esperado é quase sempre possível a realização de uma cirurgia subsequente ao lado contralateral (15). Foram descritos mais riscos cirúrgicos e maior disfunção cognitiva, no comportamento e na fala com a cirurgia bilateral (15) (16).

Para corroborar o que foi dito, um estudo realizado com 22 doentes mostrou não haver diferenças significativas na melhoria aos 6 meses do *UPDRS II* e *UPDRS III* entre o grupo submetido a estimulação faseada (cuja população era mais idosa) e aquele submetido a estimulação bilateral simultânea. Os efeitos adversos foram descritos noutros estudos como sendo superiores na ECP bilateral simultânea (16).

Contrariando um estudo realizado em 2007 onde não foi demonstrado o benefício da cirurgia unilateral, surgiu uma investigação realizada com 44 doentes, da qual resultou uma melhoria estatisticamente significativa na escala *UPDRS III* no lado contralateral à cirurgia (55% aos 12 meses). Verificou-se uma melhoria não tão evidente no lado ipsilateral (35% aos 6 meses) que teve tendência a progressiva diminuição de sintomas apesar de não ser muito notória aos 12 meses (15).

Os sintomas axiais, disartria e disfagia também mostraram poder melhorar após estimulação unilateral e bilateral, contudo estes resultados não são sempre consistentes, pois há uma grande variabilidade inter-pessoal sendo por isso necessários mais estudos para a sua avaliação.

É também útil uma cirurgia faseada se se considerar um paciente de alto risco ou com risco significativo de deterioração pós cirúrgica, sendo sempre possível realizar a segunda cirurgia se tal efeito não se verificar.

### **Idade para a Cirurgia**

Um benefício claro da ECP do NST no *UPDRS III*, foi descrito por vários autores, como foi dito anteriormente. Esta melhoria, foi significativa tanto em mais velhos (> 65 anos) como em doentes mais jovens (< 65 anos) não havendo diferenças entre eles. De salvaguardar, um benefício ligeiramente superior nos sintomas axiais dos pacientes mais jovens. Também a dose de levodopa sofreu um decréscimo evidente em ambos os grupos (28) (29). As actividades diárias, sofreram uma melhoria significativa em ambos os grupos de modo paralelo, apesar de pré-operatoriamente os mais jovens terem um menor comprometimento destas actividades (28) (29). Numa das séries estudadas, a qualidade de vida avaliada pelo PDQ-39 obteve uma melhoria

estatisticamente mais elevada nos pacientes mais jovens em comparação com os idosos (28).

Quanto a efeitos adversos, estes abrangeram morte, suicídio, hemorragias, *freezing*, ganho de peso, hipofonia, sendo o mais relatado a disartria; porém não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos (28) (29). Apenas de realçar a presença de hipofonia em 20% dos doentes do estudo (28).

A efectividade da ECP do NST mostrou-se positiva mesmo em pacientes mais idosos (29). Contudo, é possível que readaptações pessoais, familiares e socioprofissionais, após melhoria motora significativa, influenciem bastante a percepção e mesmo a qualidade de vida destes doentes (14). Continua-se assim, em dúvida quanto à altura da intervenção cirúrgica pois, com uma abordagem mais precoce, os doentes não beneficiariam por mais tempo dos efeitos da ECP a vários níveis, e teriam uma melhor capacidade adaptativa ao novo estilo de vida? Ou será lícito esperar, tratando-se medicamente até se atingir um estadio mais avançado da doença, pelas possíveis complicações inerentes e/ou consequentes à cirurgia. É defendido por muitos a abordagem mais precoce, e um estudo multicêntrico está a ser realizado para avaliar a efectividade da ECP precoce em relação ao tratamento médico nos sintomas motores, qualidade de vida e adaptação psico-social (30).

### **Sintomas Não Dopaminérgicos**

A ECP do NST não previne a progressão da doença e por essa razão não oferece benefícios nos sintomas não dopaminérgicos desta. A cirurgia não apresenta benefícios nos doentes que desenvolvem disfunções do sistema nervoso autónomo, como hipotensão postural e disfunção vesical (20). Em contrapartida, noutros estudos outras conclusões foram obtidas, onde foi demonstrada associação entre a ECP e respostas à

estimulação nervosa simpática da bexiga e da pele. Foi também descrita uma associação entre a dose de Levodopa e a hipotensão ortostática, sendo possível verificar uma relação directa de aumento entre as mesmas. Assim, a ECP, por reduzir a dose de Levodopa poderá também reduzir os sintomas depressores que esta tem na função autonómica (31).

Por reduzir a dose de Levodopa, que foi associada a um aumento da dor facial intratável, a ECP também mostrou melhoria deste sintoma num *case report* (32). Outra das razões propostas para esta extinção da dor facial foi um efeito directo da ECP nos circuitos da nocicepção (31).

### **Complicações**

Devido à natureza variável dos diferentes efeitos secundários que se fazem sentir após a ECP, é muito difícil sintetizá-los numa só revisão sistemática (13). Foram nomeadas como causas para esta diversidade de complicações, tanto efeitos directos da técnica cirúrgica como micro-lesões na área subtalâmica ou das estruturas adjacentes, má colocação dos eléctrodos, tempo e tipo de procedimento cirúrgico, bem como factores inerentes ao doente, por exemplo, diversidade de padrões de personalidade antes da cirurgia, dose de resposta à levodopa, a variabilidade na progressão da doença, entre outros (21) (28) (33) (28) (17). Outro factor que também poderá contribuir é a falta de guidelines gerais para a realização da cirurgia e do seu follow-up (13).

Mesmo assim, desequilíbrios e alterações da marcha foram dos efeitos adversos mais comuns nos doentes submetidos a ECP bilateral (7). Foram relatados efeitos adversos precoces e tardios, como hemorragias, infecções, afasia, aumento de peso, hipofonia, disartria, disfagia, instabilidade postural, mudanças comportamentais, demência, depressão, suicídio, epilepsia entre outros (1) (6) (34) (20) (4) (25) (29) (14)

(35) (15) (16) (36) (21) (18) (17). Porém, como foi anteriormente referido, estes resultados não são consistentes em todos os artigos, pois tanto podem ser transitórios como persistentes ou, por outro lado, ser estatisticamente significativos numa amostra e não o serem na seguinte.

No entanto serão descritos alguns dos efeitos mais prementes e mais estudados nos artigos revistos.

### **Alterações Neuropsiquiátricas**

Foi relatado que este procedimento cirúrgico causa alterações do humor que, em algumas ocasiões foram clinicamente significativas; isto poderá sugerir que a ECP do núcleo subtalâmico pode afectar os circuitos límbicos fronto-estriatais (37). Alguns autores defendem que a deterioração cognitiva é relativamente rara após a cirurgia apesar de poderem ocorrer algumas alterações psiquiátricas no período pós-operatório (21).

Associada à estimulação crónica foram descritas anormalidades no humor, provavelmente pelas modificações nos circuitos dos núcleos da base e de propagação da frequência de estimulação para áreas límbicas adjacentes (38).

Por outro lado, a estimulação crónica poderá fazer com que a plasticidade neuronal ocorra e que os efeitos benéficos neuropsiquiátricos detectados precocemente após a cirurgia tendam a desaparecer ao longo do tempo, havendo uma progressiva deterioração a vários níveis (37). Assim, as melhorias motoras que se observam na ECP são independentes das alterações que ocorrem a nível psiquiátrico, pois as primeiras mantêm-se, enquanto as segundas tendem a desaparecer (1) (21). Segundo estudos efectuados foi possível verificar que a ECP a curto prazo poderá afectar o humor dos doentes, mas que a longo prazo (3 anos) não afecta nem positiva nem negativamente o

núcleo comportamental dos pacientes (depressão, ansiedade, ...) comparado com o estado pré-operatório (1) (37) (21) (37) (39). Este facto poderá ser corroborado se for tomado em linha de conta que um ganho recente, cedo se torna um bem adquirido e as perdas são percepcionadas desde esse *status quo*, esquecendo aquilo que ganhou anteriormente, ou seja logo após a cirurgia.

Outro parâmetro avaliado foram as alterações de personalidade. O estado emocional e psico-social analisado, segundo o teste de *Rorschach*, mostrou-se inalterado após a cirurgia. O teste de *Rorschach* fornece informações acerca da qualidade de processamento de pensamento, percepção, afectividade e relações interpessoais; é amplamente utilizado em psiquiatria e é considerado um instrumento fiável na avaliação interna da personalidade (39). Um dos estudos realizado a longo prazo (com grupo controle) mostrou uma associação positiva entre a ECP e a melhoria da perturbação obsessivo-compulsiva (21), enquanto que outros distúrbios de personalidade não sofreram qualquer alteração (21) (39).

A capacidade de mudança de uma acção para outra é, também, diversas vezes testada pós cirurgicamente. Neste parâmetro, o estudo analisado demonstrou uma melhoria significativa após a ECP do NST, bem como ficou demonstrado um aumento da velocidade de reacção a uma ordem simples. A capacidade de mudança de acção envolve não só os núcleos da base mas também o córtex pré-frontal, o que poderá demonstrar outras áreas de acção da cirurgia em causa (22).

Dentro das complicações neuropsiquiátricas, a apatia tem sido deixada um pouca à margem dos estudos, que se centram particularmente na depressão e ansiedade, como foi referido anteriormente. A apatia pode ser uma consequência da DP e tem muitas vezes uma evolução independente da ECP, isto devido à disfunção que ocorre no circuito entre o córtex pré-frontal e os núcleos da base (17) (34). Este mecanismo causa

um descontrolo na formação de comportamentos voluntários proporcionando uma redução de interesse, falta de iniciativa, indiferença e falta de afectividade entre outros sintomas (34).

Obtiveram-se resultados de 21% de deterioração em comparação com 16% de melhoria e 53% de manutenção da apatia pré e pós operatória numa população de 19 doentes (34). A análise deste sintoma ainda carece de mais estudos, bem como as suas correlações com a idade do doente e entre a apatia e a fluência verbal.

### **Fluência Verbal**

Outro sintoma muitas vezes ignorado é a diminuição de fluência verbal observada e a sua possível relação com a apatia. A fluência verbal representa a capacidade de armazenamento e de busca do vocabulário adequado aquando de uma exigência (6). Este processo depende da atenção, vigilância e memória de trabalho (6). Um trabalho realizado, porém com uma amostra muito reduzida (6 doentes), demonstrou uma redução na fluência verbal de 40,71%; valor estatisticamente significativo. Esta mesma deterioração foi observada noutra pesquisa onde a fluência verbal sofreu um decréscimo de 46,4 para 16,7 no pós-operatório (6) (34). Encontra-se descrito que um dos efeitos negativos mais consistentes no campo cognitivo da ECP do NST é a deterioração da fluência verbal e diminuição da semântica (22).

### **Suicídio**

Apesar da incidência de suicídio entre os pacientes com DP ser similar ou dez vezes menos que o registado na população geral, foram relatados alguns suicídios após a ECP. É um assunto controverso, mas um estudo retrospectivo com 200 doentes demonstrou um aumento da impulsividade nos doentes tratados com a ECP do NST e

uma possível relação entre este facto, um aumento da taxa de suicídio e um aumento do estado depressivo logo após a cirurgia (mas que tende posteriormente a reverter como foi descrito anteriormente). Além da cirurgia em si, outros factores de risco devem ser estudados, como a redução na dose dopaminérgica, a dificuldade de reajuste à sua nova vida social e familiar ou a desilusão face às altas expectativas que os doentes têm em relação aos resultados da cirurgia (36).

### **Aumento de Peso**

Um dos efeitos adversos consequente da cirurgia de ECP é o aumento de peso.

Aquando da DP, o doente tende a ter diminuição do seu peso, devido a vários fenómenos; os mais aceites actualmente, são a diminuição da ingestão de alimentos e também o aumento da energia diária gasta, sendo que os músculos estão em contínua estimulação devido à rigidez generalizada nestes doentes. Depois da cirurgia, a energia diária gasta tende a normalizar assim como a ingestão de alimentos. Foi descrita uma variabilidade inter-pessoal, porém consistente, após a cirurgia de aumento de peso. As pacientes femininas têm mais tendência a ganhar massa gorda, enquanto o sexo masculino tem maior propensão ao aumento de peso livre de matéria gorda, aumentando a massa muscular. Este aumento pode tornar mais elevado o risco cardiovascular no sexo feminino.

O ganho de peso é menor nos doentes que têm valores mais elevados de *UPDRS III*. Este facto pode ser devido à elevação mais significativa da massa muscular e aumento das actividades da vida diária, aumentando desta forma a energia gasta e diminuindo o ganho de peso. Além do aumento precoce, a estimulação crónica do núcleo subtalâmico também aumenta o peso tardiamente. Uma das possíveis

Estimulação Cerebral Profunda do Núcleo Subtalâmico  
no tratamento da Doença de Parkinson

explicações para tal facto é uma ruptura das conexões com o hipotálamo lateral (4) (25)

(28).

## Conclusão

É do consenso geral que a estimulação cerebral profunda é um procedimento cirúrgico seguro, que oferece melhorias significativas a nível de sintomas motores da DP. Considerado gold standard, quando indicado, tem os seus efeitos máximos nos doentes que estão severamente comprometidos quando se encontram sem medicação e que são independentes quando se encontram com medicação previamente à ECP. Outra grande certeza consiste na redução da dosagem necessária de levodopa para a manutenção da qualidade de vida dos doentes.

Importante será dizer que se deverá ponderar uma estimulação unilateral em doentes seleccionados, com doença marcadamente assimétrica ou em idosos com maior risco de complicações, e maior probabilidade de deterioração após uma cirurgia mais invasiva, podendo advir desta decisão um igual resultado em termos de melhoria de *UPDRS*, mas menores efeitos secundários da cirurgia. No caso da estimulação do globo pálido interno, em comparação com o núcleo subtalâmico, a presente revisão não encontrou nenhuma conclusão suficientemente evidente relativamente à eficácia e segurança de um alvo em relação ao outro. Dos artigos analisados, um artigo mais recente não mostrava qualquer benefício, por outro lado, noutro artigo foi demonstrada uma melhoria na qualidade de vida e a nível motor em ambas as estimulações (18). Num terceiro artigo, datado de 2005, é afirmado que a estimulação do globo pálido parece ser mais benéfica no controlo das discinésias, estando associada a menores complicações cognitivas, do humor e do comportamento, enquanto que a estimulação do NST estará mais associada a melhoria do tremor e da bradicinésia, bem como a maiores reduções das doses de levodopa. (38) No entanto, na prática corrente actual, é realizada a estimulação apenas do núcleo subtalâmico para o tratamento da DP.

Serão necessários mais estudos para ser evidente quais os melhores critérios de selecção de pacientes, nomeadamente em termos de idade para a realização da cirurgia e de cirurgia precoce versus cirurgia mais tardia, já com DP severa. Actualmente, o limite de idade para a ECP é de 70 anos, contudo cabe ao neurologista e ao neurocirurgião a decisão de proposta cirúrgica face ao quadro clínico e estado geral do doente.

Sabe-se que, ocorrem melhorias consistentes no UPDRS III na maioria dos doentes, com respostas sustentadas ao longo do tempo, com diminuição da bradicinésia e tremor. Também é descrito na generalidade da literatura a falta de eficácia da ECP na instabilidade postural e no *freezing*, que apesar de uma aparente melhoria pós cirúrgica, esta tende a ser perdida com o tempo (23). Outros parâmetros que necessitam de posterior e mais alargada investigação residem nos efeitos a longo prazo do tratamento com a ECP nos sintomas psiquiátricos bem como nos cognitivos, na fluência verbal e no risco de suicídio. Relatos mais consistentes, tanto de efeitos adversos como de pacientes que não têm nenhuma intercorrência pós cirúrgica, devem ser feitos.

Uma das medidas de base no *follow-up* dos doentes submetidos a esta cirurgia será o aconselhamento com programas de exercício físico e de alimentação saudável devido ao aumento de peso consistentemente elevado nestes.

De notar que a abordagem de doentes com alterações psiquiátricas continua a ser um tema controverso. Em primeiro lugar, deve-se estabelecer a etiologia das alterações psiquiátricas do doente e não confundir depressões reactivas, inerentes à percepção do doente das suas incapacidades, com estados depressivos patológicos. A questão preemente mantém-se. Deverá ser ponderada a inclusão de pacientes, que aparentemente possuem alterações psiquiátricas como depressão (desde que ligeira), com acompanhamento psiquiátrico? Estes doentes poderão beneficiar dos bons resultados e da melhoria da qualidade de vida, mesmo com patologias subjacentes?

Estimulação Cerebral Profunda do Núcleo Subtalâmico  
no tratamento da Doença de Parkinson

Ao contrário do que se sucede na actualidade com a ECP e com as terapias de substituição da dopamina, cirurgias ou terapias médicas que sejam capazes de reverter ou melhorar a progressão da doença devem ser uma perspectiva do futuro.

## **Bibliografia**

1. **Kaiser I, Kryspin-Exner I, Brucke T, Volc D, Alesch F.** Long-term effects of the STN DBS on mood: psychosocial profiles remain stable in a 3-year follow-up. *BMC Neurol.* Novembro de 2008, p. 43.
2. **Cilia R, Marotta G, Landi A, Isaias IU, Mariani CB, Vergani F, et al.** Clinical and cerebral activity changes induced by subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: a prospective case-control study. *Clin Neurol Neurosurg.* Fevereiro de 2009, pp. 140-146.
3. **Timmermann L, Braun M, Groiss S, Wojtecki L, Ostrowski S, Krause H, Pollok B, et al.** Differential effects of levodopa and subthalamic nucleus deep brain stimulation on bradykinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* Janeiro de 2008, pp. 218-227.
4. **Montaurier C, Morio B, Bannier S, Derost P, Arnaud P, Brandolinni-Bunlon M, et al.** Mechanism of body weight gain in patients with Parkinson's disease after subthalamic stimulation. *Brain.* Julho de 2007, pp. 1808-1818.
5. **Lyons KE, Davis JT, Pahwa R.** Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease patients intolerant to levodopa. *Stereotact Funct Neurosurg.* Janeiro de 2007, pp. 169-174.
6. **Bordini BJ, Garg A, Gallagher CL, Bell B, Garell PC.** Neuropsychological effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2007, pp. 113-120.
7. **Kelly VE, Samii A, Slimp JC, Price R, Goodkin R, Shumway-Cook A.** Gait changes in response to subthalamic nucleus stimulation in people with Parkinson disease: a case series report. *J Neurol Phys Ther.* Dezembro de 2006, pp. 184-194.

8. **Guo X, Gao G, Wang X, Li L, Li W, Liang Q, Zhang H.** Effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on olfactory function in Parkinson's disease patients. *Stereotact Funct Neurosurg.* Maio de 2008, pp. 237-244.
9. **Ruiz PB, Meseguer E.** Breve historia de la L-Dopa. *Neurología.* 2002, Vol. 17, pp. 214-217.
10. **Prodoehl J, Corcos DM, Rothwell JC, Metman LV, Bakay RA, Vaillancourt DE.** Effects of STN DBS on memory guided force control in Parkinson's disease. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* Junho de 2007, pp. 155-165.
11. **Uptodate.** Deep Brain stimulation in Parkinson's Disease. [Online] Março de 2010.
12. **Piboolnurak P, Lang AE, Lozano AM, Miyasaki JM, Saint-cyr JA, Poon YY, Hutchison WD, et al.** Levodopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord.* Maio de 2007, pp. 990-997.
13. **Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P.** Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* Janeiro de 2009, pp. 67-81.
14. **Romito LM, Contarino MF, Vanacore N, Bentivoglio AR, Scerrati M, Albanese A.** Replacement of dopaminergic medication with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: long term observation. *Mov Disorders.* Março de 2009, pp. 557-563.
15. **Walker HC, Watts RL, Gothrie S, Wang D, Gothrie BL.** Bilateral effects of unilateral Subthalamic Deep Brain Stimulation on Parkinson's Disease at 1 year. *Neurosurgery.* Aug de 2009, pp. 302-309.

16. **Tanei T, Kajita Y, Kaneoke Y, Takebayashi S, Nakatsubo D, Wakabayashi T.** Staged bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)*. Junho de 2009, pp. 589-594.
17. **Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klinger H, et al.** Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up. *J Neurol*. Fevereiro de 2009, pp. 225-233.
18. **Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, Fernandez HH, Rodriguez RL, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Jacobson CE, Rosado C, Bowers D.** Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. *J Neurol*. Aug de 2009, pp. 1321-1329.
19. **Diamond A, Shahed J, Jankovic J.** The effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on parkinsonian tremor. *J Neurol Sci*. Setembro de 2007, pp. 199-203.
20. **O'Sullivan D, Pell M.** Long-term follow-up of DBS of thalamus for tremor and STN for Parkinson's disease. *Brain Res Bull*. Fevereiro de 2009, pp. 119-121.
21. **Castelli L, Zibetti M, Rizzi L, Caglio M, Lanotte M, Lopiano L.** Neuropsychiatric symptoms three years after subthalamic DBS in PD patients: a case-control study. *J Neurol*. Outubro de 2008, pp. 1515-1520.
22. **Page D, Jahanshahi M.** Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves set shifting but does not affect dual task performance in Parkinson's disease. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. Junho de 2007, pp. 198-206.
23. **Lang, A.E., Houeto JL, Krack P, et al.** Deep Brain stimulation: Preoperative issues. *Movement Disorders*. 2006, Vol. 21, pp. 171-196.

24. **Wider C, Pollo C, Bloch J, Burkhard PR, Vingerhoets FJ.** Long-term outcome of 50 consecutive Parkinson's disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* Setembro de 2008, pp. 114-119.
25. **Bannier S, Montaurier C, Derost PP, Ulla M, Lemaire JJ, Boirie Y, Morio B, Durif F.** Overweight after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: long term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Maio de 2009, pp. 484-488.
26. **Ellrichman G, Harati A, Muller T.** Deep brain stimulation improves performance of complex instrumental paradigms. *Eur Neurol.* Abril de 2008, pp. 32-38.
27. **Ferrarin M, Carpinella I, Rabuffetti M, Rizzone M, Lopianno L, Crenna P.** Unilateral and bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: effects on EMG signals of lower limb muscles during walking. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* Junho de 2007, pp. 182-189.
28. **Derost PP, Ouchane L, Morand D, Ulla M, Llorca PM, Barget M, et al.** Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology.* Abril de 2007, pp. 1345-1355.
29. **Vesper J, Haak S, Ostertag C, Nikkhah G.** Subthalamic nucleus deep brain stimulation in elderly patients - analysis of outcome and complications. *BMC Neurol.* Março de 2007.
30. **Shnitzler A, Fuchs G, Baas H, et al.** Early Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2010, Vol. 78, pp. 37-40.
31. **Ludwig J, Remien P, Guballa C, Binder S, Schattschneider J, Herzog J, et al.** Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous

system in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Julho de 2007, pp. 742-747.

32. **Samura K, Miyagi Y, Morioka T, Murakami N, Yoshida F, Hashiguchi K, et al.** Intractable facial pain in advanced Parkinson's disease alleviated by subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Dezembro de 2008, pp. 1410-1411.

33. **Tabbal SD, Revilla FJ, Mink JW, Schneider-Gibson P, Wernle AR, de Erausquin GA, et al.** Safety and efficacy of subthalamic nucleus deep brain stimulation performed with limited intraoperative mapping for treatment of Parkinson's disease. *Neurosurgery*. Setembro de 2007, pp. 119-127.

34. **Castelli L, Lanotte M, Zibetti M, Caglio M, Rizzi L, Ducati A, Bergamasco B, Lopiano L.** Apathy and verbal fluency in STN-stimulated PD patients. An observational follow-up study. *J Neurol*. Setembro de 2007, pp. 1238-1243.

35. **Cersosimo MG, Piedimonte F, Raina GB, Micheli FE.** Bilateral STN-DBS fails to improve non-motor fluctuations in a PD patient. *Parkinsonism Relat Disord*. Dezembro de 2007, pp. 537-538.

36. **Soulas T, Gurruchaga JM, Palfi S, Cesaro P, Nguyen JP, Fénelon G.** Attempted and completed suicides after subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Agosto de 2008, pp. 952-954.

37. **Berney A, Panisset M, Sadikot AF, Ptito A, Dagher A, Fraraccio M, Savard G, Pell M, Benkelfat C.** Mood stability during acute stimulator challenge in Parkinson's disease patients under long-term treatment with subthalamic deep brain stimulation. *Mov Disord*. Junho de 2007, pp. 1093-1099.

38. **Okun, MS e Foote, KD, et al.** Subthalamic nucleus vs globus pallidus interna deep brains stimulation, the rematch: will pallidal deep brain stimulation make a triumphant return? *Arch Neurol.* 2005, Vol. 62, p. 533.

39. **Castelli L, Perozzo P, Caglio M, Rizzi L, Zibetti M, Lanotte M, Lopiano L.** Does subthalamic stimulation induce personality modification in Parkinson's disease? A Rorschach Test explorative study. *Acta Neurol Belg.* Março de 2008, pp. 5-8.

40. **Basto M, Linhares P, Sousa A, Rosas MJ, et al.** A imagem na cirurgia da Doença de Parkinson. *Acta Médica Portuguesa.* 2003, Vol. 16, pp. 135-140.

## **Anexos**

### **I. Candidatos e Critérios de Inclusão**

---

#### **Candidatos à cirurgia**

**1. Doença de Parkinson idiopática**

**2. Boa resposta à levodopa**

**3. Escala de Hoehn e Yahr > 3 em *off medication***

**4. Score basal UPDRS III > 30 / 108 em *off medication***

**5. Complicações motoras induzidas pela levodopa, apesar dos ajustes terapêuticos**

---

#### **Critérios de inclusão para a ECP**

**1. Idade < 70 anos**

**2. Duração da doença < 25 anos**

**3. Sem alterações cognitivas**

**4. Sem alterações psiquiátricas ou psicoses induzidas pela terapêutica**

**5. Sem outras doenças neurológicas**

**6. Sem anomalias na RM**

**7. Doente participante no tratamento**

---

Fonte: “A imagem na cirurgia da Doença de Parkinson” (40)

## **II. Escala de UPDRS**

### **I. MENTATION, BEHAVIOR AND MOOD**

#### **1. Intellectual Impairment**

0 = None.

1 = Mild. Consistent forgetfulness with partial recollection of events and no other difficulties.

2 = Moderate memory loss, with disorientation and moderate difficulty handling complex problems. Mild but definite impairment of function at home with need of occasional prompting.

3 = Severe memory loss with disorientation for time and often to place. Severe impairment in handling problems.

4 = Severe memory loss with orientation preserved to person only. Unable to make judgements or solve problems.

Requires much help with personal care. Cannot be left alone at all.

#### **2. Thought Disorder (Due to dementia or drug intoxication)**

0 = None.

1 = Vivid dreaming.

2 = "Benign" hallucinations with insight retained.

3 = Occasional to frequent hallucinations or delusions; without insight; could interfere with daily activities.

4 = Persistent hallucinations, delusions, or florrid psychosis. Not able to care for self.

### **3. Depression**

1 = Periods of sadness or guilt greater than normal, never sustained for days or weeks.

2 = Sustained depression (1 week or more).

3 = Sustained depression with vegetative symptoms (insomnia, anorexia, weight loss, loss of interest).

4 = Sustained depression with vegetative symptoms and suicidal thoughts or intent.

### **4. Motivation/Initiative**

0 = Normal.

1 = Less assertive than usual; more passive.

2 = Loss of initiative or disinterest in elective (nonroutine) activities.

3 = Loss of initiative or disinterest in day to day (routine) activities.

4 = Withdrawn, complete loss of motivation.

## **II. ACTIVITIES OF DAILY LIVING (for both "on" and "off")**

### **5. Speech**

0 = Normal.

1 = Mildly affected. No difficulty being understood.

2 = Moderately affected. Sometimes asked to repeat statements.

3 = Severely affected. Frequently asked to repeat statements.

4 = Unintelligible most of the time.

### **6. Salivation**

0 = Normal.

1 = Slight but definite excess of saliva in mouth; may have nighttime drooling.

2 = Moderately excessive saliva; may have minimal drooling.

3 = Marked excess of saliva with some drooling.

4 = Marked drooling, requires constant tissue or handkerchief.

## **7. Swallowing**

0 = Normal.

1 = Rare choking.

2 = Occasional choking.

3 = Requires soft food.

4 = Requires NG tube or gastrostomy feeding.

## **8. Handwriting**

0 = Normal.

1 = Slightly slow or small.

2 = Moderately slow or small; all words are legible.

3 = Severely affected; not all words are legible.

4 = The majority of words are not legible.

## **9. Cutting food and handling utensils**

0 = Normal.

1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.

2 = Can cut most foods, although clumsy and slow; some help needed.

3 = Food must be cut by someone, but can still feed slowly.

4 = Needs to be fed.

## **10. Dressing**

0 = Normal.

1 = Somewhat slow, but no help needed.

2 = Occasional assistance with buttoning, getting arms in sleeves.

3 = Considerable help required, but can do some things alone.

4 = Helpless.

**11. Hygiene**

0 = Normal.

1 = Somewhat slow, but no help needed.

2 = Needs help to shower or bathe; or very slow in hygienic care.

3 = Requires assistance for washing, brushing teeth, combing hair, going to bathroom.

4 = Foley catheter or other mechanical aids.

**12. Turning in bed and adjusting bed clothes**

0 = Normal.

1 = Somewhat slow and clumsy, but no help needed.

2 = Can turn alone or adjust sheets, but with great difficulty.

3 = Can initiate, but not turn or adjust sheets alone.

4 = Helpless.

**13. Falling (unrelated to freezing)**

0 = None.

1 = Rare falling.

2 = Occasionally falls, less than once per day.

3 = Falls an average of once daily.

4 = Falls more than once daily.

**14. Freezing when walking**

0 = None.

1 = Rare freezing when walking; may have start hesitation.

2 = Occasional freezing when walking.

3 = Frequent freezing. Occasionally falls from freezing.

4 = Frequent falls from freezing.

**15. Walking**

0 = Normal.

1 = Mild difficulty. May not swing arms or may tend to drag leg.

2 = Moderate difficulty, but requires little or no assistance.

3 = Severe disturbance of walking, requiring assistance.

4 = Cannot walk at all, even with assistance.

**16. Tremor (Symptomatic complaint of tremor in any part of body.)**

0 = Absent.

1 = Slight and infrequently present.

2 = Moderate; bothersome to patient.

3 = Severe; interferes with many activities.

4 = Marked; interferes with most activities.

**17. Sensory complaints related to parkinsonism**

0 = None.

1 = Occasionally has numbness, tingling, or mild aching.

2 = Frequently has numbness, tingling, or aching; not distressing.

3 = Frequent painful sensations.

4 = Excruciating pain.

**III. MOTOR EXAMINATION**

**18. Speech**

0 = Normal.

1 = Slight loss of expression, diction and/or volume.

2 = Monotone, slurred but understandable; moderately impaired.

3 = Marked impairment, difficult to understand.

4 = Unintelligible.

### **19. Facial Expression**

0 = Normal.

1 = Minimal hypomimia, could be normal "Poker Face".

2 = Slight but definitely abnormal diminution of facial expression

3 = Moderate hypomimia; lips parted some of the time.

4 = Masked or fixed facies with severe or complete loss of facial expression; lips parted

1/4 inch or more.

### **20. Tremor at rest (head, upper and lower extremities)**

0 = Absent.

1 = Slight and infrequently present.

2 = Mild in amplitude and persistent. Or moderate in amplitude, but only intermittently present.

3 = Moderate in amplitude and present most of the time.

4 = Marked in amplitude and present most of the time.

### **21. Action or Postural Tremor of hands**

0 = Absent.

1 = Slight; present with action.

2 = Moderate in amplitude, present with action.

3 = Moderate in amplitude with posture holding as well as action.

4 = Marked in amplitude; interferes with feeding.

**22. Rigidity (Judged on passive movement of major joints with patient relaxed in sitting position. Cogwheeling to be ignored.)**

0 = Absent.

1 = Slight or detectable only when activated by mirror or other movements.

2 = Mild to moderate.

3 = Marked, but full range of motion easily achieved.

4 = Severe, range of motion achieved with difficulty.

**23. Finger Taps (Patient taps thumb with index finger in rapid succession.)**

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

**24. Hand Movements (Patient opens and closes hands in rapid succession.)**

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

**25. Rapid Alternating Movements of Hands (Pronation-supination movements of hands, vertically and horizontally, with as large an amplitude as possible, both hands simultaneously.)**

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

**26. Leg Agility (Patient taps heel on the ground in rapid succession picking up entire leg. Amplitude should be at least 3 inches.)**

0 = Normal.

1 = Mild slowing and/or reduction in amplitude.

2 = Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.

3 = Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.

4 = Can barely perform the task.

**27. Arising from Chair (Patient attempts to rise from a straightbacked chair, with arms folded across chest.)**

0 = Normal.

1 = Slow; or may need more than one attempt.

2 = Pushes self up from arms of seat.

3 = Tends to fall back and may have to try more than one time, but can get up without help.

4 = Unable to arise without help.

**28. Posture**

0 = Normal erect.

1 = Not quite erect, slightly stooped posture; could be normal for older person.

2 = Moderately stooped posture, definitely abnormal; can be slightly leaning to one side.

3 = Severely stooped posture with kyphosis; can be moderately leaning to one side.

4 = Marked flexion with extreme abnormality of posture.

**29. Gait**

0 = Normal.

1 = Walks slowly, may shuffle with short steps, but no festination (hastening steps) or propulsion.

2 = Walks with difficulty, but requires little or no assistance; may have some festination, short steps, or propulsion.

3 = Severe disturbance of gait, requiring assistance.

4 = Cannot walk at all, even with assistance.

**30. Postural Stability (Response to sudden, strong posterior displacement produced by pull on shoulders while patient erect with eyes open and feet slightly apart. Patient is prepared.)**

0 = Normal.

1 = Retropulsion, but recovers unaided.

2 = Absence of postural response; would fall if not caught by examiner.

3 = Very unstable, tends to lose balance spontaneously.

4 = Unable to stand without assistance.

**31. Body Bradykinesia and Hypokinesia (Combining slowness, hesitancy, decreased armswing, small amplitude, and poverty of movement in general.)**

0 = None.

1 = Minimal slowness, giving movement a deliberate character; could be normal for some persons. Possibly reduced amplitude.

2 = Mild degree of slowness and poverty of movement which is definitely abnormal. Alternatively, some reduced amplitude.

3 = Moderate slowness, poverty or small amplitude of movement.

4 = Marked slowness, poverty or small amplitude of movement.

#### **IV. COMPLICATIONS OF THERAPY (In the past week)**

##### **A. DYSKINESIAS**

**32. Duration: What proportion of the waking day are dyskinesias present?**

**(Historical information.)**

0 = None

1 = 1-25% of day.

2 = 26-50% of day.

3 = 51-75% of day.

4 = 76-100% of day.

**33. Disability: How disabling are the dyskinesias? (Historical information; may be modified by office examination.)**

0 = Not disabling.

1 = Mildly disabling.

2 = Moderately disabling.

3 = Severely disabling.

4 = Completely disabled.

**34. Painful Dyskinesias: How painful are the dyskinesias?**

0 = No painful dyskinesias.

1 = Slight.

2 = Moderate.

3 = Severe.

4 = Marked.

**35. Presence of Early Morning Dystonia (Historical information.)**

0 = No

1 = Yes

**B. CLINICAL FLUCTUATIONS**

**36. Are "off" periods predictable?**

0 = No

1 = Yes

**37. Are "off" periods unpredictable?**

0 = No

1 = Yes

**38. Do "off" periods come on suddenly, within a few seconds?**

0 = No

1 = Yes

**39. What proportion of the waking day is the patient "off" on average?**

0 = None

1 = 1-25% of day.

2 = 26-50% of day.

3 = 51-75% of day.

4 = 76-100% of day.

**C. OTHER COMPLICATIONS**

**40. Does the patient have anorexia, nausea, or vomiting?**

0 = No

1 = Yes

**41. Any sleep disturbances, such as insomnia or hypersomnolence? (Record the patient's blood pressure, height and weight on the scoring form)**

0 = No

1 = Yes

**42. Does the patient have symptomatic orthostasis?**

0 = No

1 = Yes